N° 171

UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE de MEDECINE COCHIN-PORT-ROYAL

Année 1975 THESE N°

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Dominique LOUIS

Née le 27-08-1947 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1975

LE SYNDROME DE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE CHEZ LE NOUVEAU-NE.

(Etude de 57 cas observés chez des enfants de moins de 3 mois)

Président : M. J.P. SOULIER, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE de MEDECINE COCHIN-PORT-ROYAL

Année 1975 T H E S E N°

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Dominique LOUIS
Née le 27-08-1947 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1975

LE SYNDROME DE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE CHEZ LE NOUVEAU-NE.

(Etude de 57 cas observés chez des enfants de moins de 3 mois)

Président : M. J.P. SOULIER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A mes soeur et frères

Avec toute mon affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0032

A Gilles

Je remercie

Monsieur le Professeur J.P. SOULIER,

Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine, qui m'a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé F. JOSSO

qui m'a accueillie dans son service et a bien voulu me confier le sujet de cette thèse.

Je le remercie de son précieux enseignement, de sa patience et de son dévouement constants, pour me guider non seulement dans l'élaboration de cette thèse, mais également dans mon travail quotidien.

A Madame le Docteur C. GAZENGEL

Monsieur le Docteur A. COSSON

pour leur enseignement et leurs conseils, ainsi que pour
leur aide toute particulière dans l'élaboration de ce travail.

A Madame le Docteur A. HURLET BIRK-JENSEN

Ses travaux antérieurs et son enseignement m'ont assuré de solides bases de départ.

Avec toute mon amitié

Aux Internes et Externes qui m'ont aidé dans
le rassemblement des dossiers nécessaires à ce travail.

Avec ma reconnaissance et mon amitié.

Aux techniciennes du laboratoire d'hémostase,

A tous ceux qui travaillent au sein du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Necker-Enfants-Malades.

En remerciement pour leur dévouement.

LE SYNDROME DE C.I.V.D. CHEZ LE NOUVEAU-NE

Plan

INTRODUCTION :

Ière partie : Matériel et méthodes :

- Définition du syndrôme de C. I. V. D.
- Critères du choix de notre matériel :
  - a) choix de la population
  - b) critères biologiques
- Mode de rassemblement du matériel
- Exploitation des renseignements obtenus
- Méthodologie technique

IIème partie : Résultats :

- Fréquence
- Circonstances d'apparition
  - 1) âge
  - 2) contexte obstétrical
  - 3) contexte pathologique :
    - a) en médecine
    - b) en chirurgie
- Facteurs favorisants
- Symptomatologie clinique
- Symptomatologie biologique
  - a) globale
  - b) analytique

- Evolution et traitement
    a) évolution
    b) autopsies
    c) traitement

IIIème partie : Discussion

IVème partie : Conclusions

LE SYNDROME DE C. I. V. D. CHEZ LE NOUVEAU-NE

INTRODUCTION

L'importance croissante prise par l'étude analytique de l'hémostase dans l'investigation clinique, a montré la fréquence du syndrôme de C.I.V.D. en pathologie, et très vite l'attention a été attirée sur sa fréquence particulière pendant la période néo-natale.

En laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Necker-Enfants Malades, se trouvent réunies des circonstances particulièrement favorables à cette étude :

- la possibilité de centraliser des données recueillies dans de nombreux services,

- l'utilisation de techniques sur sang capillaire, ce qui facilite l'exploration chez le nouveau-né, et surtout la répétition aisée des examens.

Nous avons donc tenté de rassembler les données accumulées pendant les trois premières années d'activité effective du laboratoire central, pour faire le point sur ce sujet.

Nous en avons tiré 57 cas exploitables sur la période de 3 ans, et essayé d'en analyser :

- la fréquence relative
- les circonstances d'apparition et l'étiologie
- la symptomatologie clinique et biologique
- le pronostic et le traitement.

Ière partie : MATERIEL ET METHODES

DEFINITION DU SYNDROME DE C.I.V.D.

Depuis fort longtemps l'attention des cliniciens a été attirée par certaines situations, généralement graves, où se trouvaient paradoxalement associées des thromboses multiples et un syndrôme hémorragique avec hypocoagulation sanguine. Les accoucheurs furent les premiers, dès la fin du siècle dernier, à tenter la reproduction expérimentale de tels sysndrômes par l'injection à l'animal d'extraits placentaires. MELLANBY, en 1933, effectua les premières injections expérimentales de thrombine. Depuis, se sont multipliées les expériences sur l'animal, conduisant à la notion de défibrination par activaction du système de la coagulation dans le lit vasculaire même :"syndrômes de coagulation intravasculaire diffuse", "coagulopathies de consommation". Les résultats de ces travaux expérimentaux ont permis d'expliquer de nombreuses observations faites en pathologie humaine.

Actuellement, ce syndrôme est défini par l'association d'un certain nombre de signes biologiques qui n'ont pu être rattachés à la notion de C.I.V.D. qu'à la suite de nombreuses corrélations entre observations cliniques et anatomiques d'une part et observations expérimentales d'autre part.

A la lumière de ces données expérimentales le syndrôme de C.I.V.D. associe les éléments suivants :

a) la "consommation" des substrats de la thrombine, c'est-à-dire : les plaquettes, le fibrinogène, les facteurs V, VIII et XIII. En étude de routine, on se contente des dosages suivants : plaquettes, fibrinogène, facteur V.

b) l'apparition dans la circulation de molécules de fibrinogène modifiées, polymères solubles de fibrinogène-fibrine ; ou bien de produits de dégradation de la fibrine par la plasmine.

c) anatomiquement, des micro-embolies disséminées, mais inconstantes.

Soit qu'elles ne sont pas vues, ou pas cherchées.

Soit qu'elles ne sont pas constituées, les polymères de fibrine étant détruits ou phagocités avant l'organisation, ceci lorsqu'il y a absence de défaillance hémodynamique.

Soit encore qu'elles se sont organisées, et secondairement lysées, avant l'étude anatomique.

CRITERES DU CHOIX DE NOTRE MATERIEL

a) - Choix de la population :

Notre population comprend des enfants allant de la naissance jusqu'à trois mois.

Cette limite est arbitraire, mais l'expérience nous a montré qu'elle est à peu près satisfaisante pour l'homogénéîté du groupe.

Au sein de cette population, nous avons distingué les enfants observés dans le premier mois de vie, parmi eux ceux ayant moins d'une semaine, et au sein de celle-ci encore, les deux premiers jours.

b) - Critères biologiques :

1) - choix des tests

A la lumière des données acquises par les travaux expérimentaux, nous avons retenu comme critères biologiques les déficits en substrats de la thrombine, plus précisément et pour des raisons pratiques, nous avons

utilisé les tests suivants :

- compte des plaquettes
- dosage du facteur V
- dosage du fibrinogène.

D'autre tests ont été effectués comme la recherche et l'évaluation des produits de dégradation de la fibrine, le dosage des facteurs du complexe prothrombique, et sur quelques prélèvements, les dosages de plasminogène, l'étude de la fibrinoformation et du temps de lyse des euglobulines.
Mais ces tests n'ont pas été retenus comme critères de sélection.

2) - choix des limites

Ce choix a été effectué à la lumière des connaissances déjà acquises sur l'hémostase du nouveau-né normal.

Selon BLEYER (4) :

- Le chiffre de plaquettes est de 272 000 ± 82 000 /mm^3
- Le facteur V 172 % ± 41
- Le fibrinogène 2,17 g/l ± 0,41
- Les facteurs du complexe prothrombique:
  - facteur II 56 % ± 10
  - facteurs VII et X 30 à 40 %

Ceci chez le nouveau-né à terme.

Chez le prématuré, il donne les chiffres suivants:

- Plaquettes 220 000 ± 68 000 /mm^3
- Facteur V 57%
- Fibrinogène 2,70 g/l ± 1,50
- Facteur II 25 %
- Facteur VII 37%
- Facteur X 46%

Il précise en outre qu'un chiffre inférieur à 100 000 plaquettes /mm^3 devrait être considéré comme anormal, même chez les très petits prématurés.

Selon HURLET et JOSSO (20), chez le prématuré " vigoureux"

- Le facteur V est de 78 % ± 25
- Le facteur II de 32 % ± 10
- Les facteurs VII et X de 32 % ± 10
- Le fibrinogène de 2,80 g/l ± 0,80

Ces chiffres étant donnés pour le premier jour de vie.

Selon HATHAWAY (18), on doit trouver les chiffres suivants chez le nouveau-né normal à terme:

- Plaquettes 200 000 à 400 000 /mm^3
- Facteur V 65 à 146 %
- Fibrinogène 1,90 à 4,20 g/l

Nous avons donc défini les limites suivantes à nos critères, ces chiffres étant considérés comme sûrement anormaux par les divers auteurs.

PLAQUETTES	100 000 /mm^3
FACTEUR V	50 %
FIBRINOGENE	1,50 g/L

L'expérience acquise dans notre laboratoire, parallèlement à cette étude, nous a donné des résultats voisins de ceux précités.

MODE DE RASSEMBLEMENT DU MATERIEL

Les dossiers ont été obtenus à partir du fichier du laboratoire.

Celui-ci présente un classement double, par malades d'une part, et par rubriques pathologiques d'autre part.

Les malades répertoriés dans ce fichier sont ceux pour lesquels nous avons effectué des examens d'hémostase, et dont les anomalies nous ont paru suffisamment significatives pour les placer dans un cadre pathologique déterminé.

Les dossiers archivés au laboratoire étant très incomplets sur le plan des renseignements cliniques, nous sommes allés rechercher les dossiers des malades dans les services d'hospitalisation.

Cette recherche au niveau clinique nous a permis d'ajouter à notre matériel quelques dossiers non archivés au laboratoire.

D'autre part, elle nous a contraints à en rejeter un bon nombre, faute de renseignements suffisants pour pouvoir les exploiter: dossiers non retrouvés ou trop incomplets, prêtés ailleurs ou perdus.

La période sur laquelle porte cette étude va de Septembre 1971 à Février 1975.

Il semble qu'un certain nombre de dossiers manquent à cette étude, par suite d'une insuffisance d'archivage au niveau du laboratoire, spécialement pour la période allant de 1971 au début de l'année 1973. Ceci correspondant aux premiers temps de fonctionnement de notre laboratoire.

Les thérapeutiques ayant beaucoup évolué à cette période, on peut probablement expliquer de cette façon le très petit nombre de dossiers d'enfants traités par héparinothérapie figurant dans cette étude.

En première analyse, donc, ces manipulations nous ont permis de rassembler 83 dossiers.

Pour les raisons précitées, nous voyons qu'il s'agit là déjà d'une évaluation par défaut du nombre total des coagulations intravasculaires disséminées néo-natales.

Sur ce chiffre, 15 dossiers pouvaient raisonnablement être considérés comme des C.I.V.D., mais ne correspondaient pas strictement aux critères choisis pour cette étude. 11 autres dossiers, trop incomplets, n'ont pu être exploités.

L'étude présente porte donc sur les 57 cas retenus.

EXPLOITATION DU MATERIEL RASSEMBLE

Les renseignements obtenus pour chaque malade ont été notés sur un petit dossier d'observation, regroupant les données cliniques, l'anamnèse, les données biologiques, thérapeutiques, et l'évolution.

Cette mise en cahiers nous a facilité ensuite l'étude numérique des données recueillies.

Ce cahier d'observation est reproduit dans les pages suivantes.

Dossier clinique

Service

N° archivage

Dates d'hospitalisation

N° Dossier au labo 8

Nom Prénom

Date de naissance

Mots clés et résumé

Avant l'apparition de l'anomalie de l'hémostase

Grossesse et accouchement

Liquide amniotique

Placenta

Age de gestation à la naissance

Poids de naissance

APGAR

Réanimation néonatale

Période naissance → Premier examen de l'hémostase

Vit. K

Intervention (date, nature, réanimation per et post-opératoire)

Etc...

Le malade lors du premier examen de l'hémostase

Motivation de l'examen?

Infection : prouvée, soupçonnée.

Rein

Foie

Respiration

Situation métabolique

Collapsus

Hémolyse

Etc...

Traitement en cours

Expression clinique des troubles biologiques

Hémorragies (peau, muqueuses, viscérales)

Thromboses

Dates		
Protides totaux Albumine		
Plaquettes Howell TCK II VII + X V Fibrinogène T. Thrombine T T + M M T. Reptilase T T + M M Lyse Euglobulines PDF Complexes sol.		
Hématocrite Hémoglobine Leucocytes Polynucléaires %		

Traitements (Préciser les doses)

Dates	
Transfusions Culots Sang total Plasma frais congelé lyophilisé Exsanguino S. frais S. conservé Héparíné ou non	
Fractions plasmatiques PPSB Albumine Fibrinogène	
Concentrés plaquettaires Vit K Héparine	
T. Symptomatique Ventilation Dialyse Cathéter Etc...	

Evolution

I Hémorragies
Thromboses

II Respiration

III Rein

IV Foie

V Troubles métaboliques

VI Troubles neurologiques

VII Infection (données bactériologiques avec date ou simples données cliniques?)

Guérison

Mort (cause?)

. Autopsie

METHODOLOGIE TECHNIQUE

Les tests ont été effectués sur deux types de prélèvements, selon les circonstances, et les possibilités d'abord vasculaire.

Le premier type est le prélèvement au cathéter ombilical, ou par ponction fémorale, dans les mêmes conditions que les prélèvements veineux standards de l'adulte; c'est-à-dire en tube plastique contenant 1volume de citrate trisodique 0,13 M pour 9 volumes de sang.

Sur ces prélèvements ont été effectués les examens usuels d'étude de l'hémostase, tels qu'ils sont décrits dans " Techniques en Hématologie " (6).

Cependant, la plupart des prélèvements ont été effectués sur sang capillaire, suivant la technique décrite par HURLET et JOSSO (19).

Nous ne décrirons ici que deux techniques non encore publiées, portant sur la recherche des produits de dégradation de la fibrine, et le dosage du plasminogène sur sang capillaire.

1) - Recherche et dosage des P.D.F.

Matériel
- microtubes rhésus
- micropipettes de 0,2 ml (Dispo pour prothrombine P 45.82)
- microlances (Blood lancet, BD Mérieux)
- diluant

Composition du diluant
- acide ε-aminocaproïque 1,32 g
- tampon Véronal-Acétate pH 7,35 ; 0,15 M ; 100 ml

Prélèvement

On recueille dans un tube rhésus contenant 0,3 ml de diluant, 0,3 ml de sang capillaire prélevé à l'aide de la micropipette.

Le prélèvement est conservé 4 heures au bain-marie à 37°C, puis centrifugé 5 minutes à 4 500 tours/mn.

Aprés décantation, on ajoute au sérum 0,01 ml de thrombine (100 unités NIH /ml), afin d'éliminer la totalité du fibrinogène persistant éventuellement.

Après décantation, on ajoute au sérum 0,01 ml de thrombine (100 unités NIH / ml), afin d'éliminer la totalité du fibrinogène persistant eventuellement.

Réaction

La recherche de produits de dégradation est alors effectuée par la technique d'inhibition de l'hemagglutination décrite par MERSKEY (31).

Pour l'expression des résultats, on doit considérer le sérum utilisé comme déjà dilué au 1/4.

2) -Dosage du plasminogène

Principe de la méthode

Le plasminogène bovin, inactivable directement par la streptokinase, l'est par le complexe streptokinase-plasminogène humain.

Dans un système comprenant du plasma humain, de la streptokinase, du fibrinogène bovin (contenant du plasminogène), et de la thrombine, le temps de lyse sera proportionnel à la quantité de plasminogène humain apportée par le plasma. Celui-ci est dilué afin d'éliminer l'action des inhibiteurs.

A la condition de rester constamment en large excès de streptokinase, la totalité du plasminogène humain apporté par les dilutions de plasma, est transformée en activateur.Celui-ci active le plasminogène bovin apporté en quantité constante par les réactifs. La plasmine ainsi formée, l'est d'autant plus vite que la quantité d'activateur (donc de plasminogène humain) est plus importante.

Matériel

- micropipettes de verre calibrées de 0,05 ml (Block)
- microlances
- tubes plastiques à hémolyse pour le prélèvement
- tubes à hémolyse en verre pour l'exécution des tests
- seringue automatique de 1 ml
- diluant citraté pour prélèvement capillaire HURLET et JOSSO (19)

Réactifs

- tampon de Sorensen pH 7,4
- fibrinogène bovin à 1 % (Poviet)
- thrombine Hoffman-La Roche (100 unités NIH / ml)
- streptokinase 2 000 U/ml (Varidase Léderlé)

Prélèvement et traitement des échantillons

Dans un tube plastique contenant 0,95 ml de diluant citraté, on recueille 0,05 ml de sang capillaire prélevé à l'aide d'une mivropipette.

Le prélèvement est centrifugé pendant 10 minutes à 4 500 tours/mn, à froid.

Après décantation, le plasma dilué recueilli est conservé au bain froid jusqu'à l'exécution du test.

Au moment du test, le plasma est dilué de façon géométrique, du 1/200 au 1/1600 (le plasma de départ étant déjà dilué au 1/20 au moment du prélèvement), sous un volume de 1 ml, en tampon de Sorensen.

Puis on fait incuber ces dilutions pendant 10 minutes au bain-marie à 37°C, avec 0,1 ml de streptokinase.

On ajoute ensuite au mélange 0,1 ml de thrombine, puis 1 ml de solution de fibrinogène à 0,5 °/₀₀ (dilué extemporanément en tampon de Sorensen).

Le fibrinogène est projeté rapidement, à l'aide d'une pipette automatique. Ceci entraine la formation de bulles d'air qui sont emprisonnées dans le caillot. La libération de ces bulles permet d'apprécier plus facilement la lyse de la fibrine bovine. Les temps de lyse de chaque dilution sont notés.

Le résultat est exprimé en pourcentage, par rapport à un témoin testé en même temps, dans les mêmes conditions. Une correction est effectuée en fonction de l'hématocrite du témoin et du malade.

La droite d'étalonnage est établie sur papier millimétré, en portant en abscisses les inverses des dilutions, et en ordonnées les temps de lyse correspondants en secondes.

Cette méthode d'étude de l'hémostase sur sang capillaire, nécessitant le prélèvement d'une très petite quantité de sang (0,6 ml au total), permet la répétition des examens, d'où son utilisation à large échelle dans notre laboratoire.

Par contre, elle peut présenter certaines difficultés dans quelques cas:

l'apparition de thrombine au niveau de la plaie nécessite un prélèvement très rapide, ce qui peut être difficile à réaliser en cas de défaillance circulatoire.

par ailleurs, le dosage du fibrinogène, effectué selon la technique de CLAUSS (9) peut être perturbé par défaut en cas de présence de produits de dégradation de la fibrine en quantité importante.

Il a par contre l'avantage d'être insensible à l'héparine, aux concentrations thérapeutiques utilisées.

RESULTATS

FREQUENCE

Sur une période de trois années, nous avons étudié 57 cas exploitables de C.I.V.D. néo-natales sur 170 cas fichés de pathologie de l'hémostase, intéressant la même tranche d'âge.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

1) - AGE

Parmi nos 57 cas, nous avons essayé de voir à quel moment de la vie le syndrôme de C.I.V.D. était découvert le plus souvent.

Pour cela, nous avons défini arbitrairement les tranches d'âge suivantes :

- les deux premiers jours (J_1 et J_2)
- la première semaine (J_3 à J_8)
- le premier mois (J_9 à J_{31})
- et enfin, de un à trois mois.

Nous avons trouvé : 11 cas dans la première tranche,
22 cas dans la seconde,
18 cas dans la troisième,
et 6 cas dans la dernière.

Ce qui nous donne au total 33 cas / 57 pendant la première semaine de la vie.

Mais la maladie "causale" ou accompagnante ne s'est pas toujours extériorisée dès les premières heures, et il nous a semblé intéressant d'observer la date de découverte par rapport à l'hospitalisation.

Pour cela, nous avons également "découpé" notre population en tranches :

J_1 et J_2

J_3 à J_8

après J_8

(jours comptés à partir de l'hospitalisation)

Nous avons trouvé 25 cas dans la première tranche
22 cas dans la deuxième tranche
10 cas dans la troisième.

2) - CONTEXTE OBSTETRICAL

Le contexte obstétrical nous a paru prendre une place importante dans ce cadre.

En effet, nous avons retrouvé :

1 - 24 fois des anomalies diverses de la grossesse, se répartissant comme suit :

+ rupture prématurée ou fissuration de la poche des eaux : 9 fois. Le délai par rapport à l'accouchement allant de 48 heures à 2 mois.

+ hydramios : 4 fois
dont trois associés à des malformations digestives de l'oesophage ou de l'intestin grêle - dont 1 accompagné d'HTA gravidique.

+ métrorragies diverses et répétées : 3 fois.

+ grossesse gémellaire : 3 fois.

+ 1 placenta praevia (précoce)
+ 1 traitement anticoagulant par l'héparine pour embolie pulmonaire
+ 1 glucosurie
+ 1 oedème inexpliqué
+ 1 béance du col ayant nécessité un cerclage
+ 1 épisode fébrile 48 H avant l'accouchement.

2 - Sur les 57 cas, il y a eu 15 accouchements difficiles :

- 5 ont nécessité des césariennes pour des raisons diverses
- 7 ont été des sièges complets
- 3 ont occasionné une souffrance foetale (ralentissement des bruits du coeur en cours d'accouchement, pour une raison X).

3 - Pour ce qui est de l'âge gestationnel, nous avons, là encore, réparti nos sujets par tranches d'âge :

- plus de 40 semaines
- 38 - 40 semaines
- 34 - 38 semaines
- moins de 34 semaines

soit :

2 cas pour le premier groupe
21 cas pour le second
21 cas pour le troisième
et 12 cas pour le quatrième.

Ce qui fait au total 33 prématurés sur 57 cas.

4 - Pour le poids de naissance, nous avons :

20 enfants de plus de 2500 g
12 enfants de 2000 à 2500 g
11 enfants de 1500 à 2000 g
6 enfants de moins de 1500 g

Soit un poids de naissance connu dans 49 cas sur 57.

Sur ces 49 cas, 8 enfants étaient des dysmatures évidents, à terme ou prématurés.

- CONTEXTE PATHOLOGIQUE

1 - Motivation de l'hospitalisation

Nous avons considéré ici comme contexte pathologique, la "maladie" qui a motivé l'hospitalisation, sans que celle-ci soit forcément cause de l'appartion du syndrôme de C.I.V.D.

Il y a deux grandes subdivisions à ce contexte pathologique :

- le contexte médical
- et le contexte chirurgical.

a) - En contexte médical pur

Les causes d'hospitalisation sont très variées.

35 des 57 enfants ont eu une C.I.V.D. en contexte médical pur.

Les causes d'hospitalisation étaient les suivantes :

- maladie des membranes hyalines : 7 cas
- anoxie néo-natale : 5 cas

- septicémie primitive : 7

  dont : pyocyanique : 3
  colibacille : 2
  entérobacter : 1
  double germe : 1

- foetopathie : 4

  cytomégalovirus : 2
  herpès : 1
  syphilis : 1

- maladie métabolique : 3

  tyroxinose : 2
  acidémie iso-valérique : 1

- malformation non chirurgicale : 2

  cardiaque : 1
  syndrôme de Di George : 1

- dysmaturité importante : 1
  (sans prématurité)

- leucémie aigüe néo-natale : 1

- syndrôme hémolytique et urémique : 1

- collapsus hémorragique : 1

b) - en contexte chirurgical :

Ce contexte regroupe 22 cas répartis comme suit :

- malformations duodénales et grêles : 7 cas
- entérocolites nécrosantes : 5 cas
- athésies de l'oesophage : 3 cas
- laparoschisis et anphalocèle : 3 cas
- imperforation anale : 1 cas
- hernie de la
- hépatome : 1 cas
- nécrose gastrique avec péritonite : 1 cas

PATHOLOGIE D'ACCOMPAGNEMENT

A - Infection néo-natale

Nous avons été extrêmement frappés par l'importance des manifestations infectieuses :

Seulement 14 enfants n'étaient pas infectés, et ceci, de façon apparemment certaine.

19 enfants ont eu une septicémie dont le germe a été identifié.

Parmi celles-ci :

- 6 étaient à pyocyanique
- 3 étaient à klebcielle
- 3 étaient à colibacillose
- 3 étaient à entérobacter cloaca
- 2 étaient à serratia

et 2 à double germe, toujours gramm négatif.

5 enfants ont présenté une foetophathie dont :

- 2 syphilis
- 2 cystomégalovirus
- 1 herpès virus.

9 enfants ont eu une infection, prouvée bactériologiquement, mais sans septicémie. Nous avons groupé ici les sujets chez lesquels plusieurs prélèvements périphériques ont montré le même germe, mais dont les hémocultures sont toujours restées négatives.

Les germes retrouvés étaient :

- pyocyanique : 3 cas
- entérobacter : 1 cas
- klebsielle : 1 cas
- proteus mirabilis : 1 cas
- double germe G- : 3 cas

Enfin, 10 enfants présentaient des signes cliniques d'infection, sans preuve bactériologique.

Nous avons cherché à évaluer l'importance de l'infection en milieu chirurgical.

Sur 22 syndrômes de C.I.V.D. observés en milieu chirurgical, nous avons retrouvé :

- 9 septicémies
- 6 infections non septicémiques
- et 3 suspicions cliniques d'infection.

B - autres symptômes anormaux

Parmi les autres éléments classiquement incriminés comme facteurs favorisants, nous avons relevé ceci :

- chez 29 enfants, nous avons relevé une détresse respiratoire néo-natale ayant nécessité des manoeuvres de réanimation d'importance variable.

Au moment même de la découverte du syndrôme de C.I.V.D., on a retrouvé :

- une anoxie : 35 fois
- une acidose : 23 fois
- une hypothermie : 11 fois
- un collapsus cardio-vasculaire : 28 fois

Plusieurs de ces éléments étant souvent associés.

SYMPTHOMATOLOGIE CLINIQUE

Elle se traduit essentiellement par les manifestations hémorragiques.

Sur les 57 enfants étudiés, 10 seulement n'ont jamais saigné. Ce chiffre est cependant à nuancer, car sur ces dix enfants, 6 sont décédés, sont 4 n'ont pas eu d'autopsie.

4 enfants ont saigné secondairement, après la découverte du syndrôme de C.I.V.D.

2 enfants n'ont pas eu de syndrôme hémorragique extériorisé durant leur vie, mais des hemorragies ont été retrouvées à l'autopsie.

41 enfants ont donc saigné cliniquement au moment de leur C.I.V.D.

Les manifestations hemorragiques rencontrées ont été très diverses, souvent multiples.

- un purpura a été retrouvé 10 fois, dont une fois à tendance nécrotique
- des saignements prolongés aux points de piqûre : 17 fois
- des hemorragies digestives : 15 fois
- des hemorragies trachéo-pulmonaires et buccales : 14 fois
- hemorragies méningées et cérébro-méningées : 7 fois
- hemorragies chirurgicales, au niveau des plaies ou en peropératoire : 4 fois
- épanchements sanglants : 3 fois
- hématurie : 6 fois
- hématome : 3 fois

Les hemorragies et thromboses retrouvées lors des autopsies seront détaillées au chapître évolution et traitement.

SYMPTOMATOLOGIE BIOLOGIQUE

Comme nous l'avons expliqué au chapître matériel et méthodes, les critères de sélection de notre population ont été, en dehors de l'âge, purement biologiques, et fondés sur trois éléments :

- le chiffre de plaquettes
- le taux de facteur V
- le taux de fibrinogène

Nous avons exigé l'association d'au moins 2 de ces 3 facteurs.

Sur les 57 malades étudiés, 20 ont présenté l'association des trois criètres, 37, deux critères seulement.

Les chiffres rapportés sont ceux observés à l'acmé du syndrôme biologique, dans les cas où nous avons effectué plusieurs examens de l'hémostase.

Pour étudier de façon plus précise les résultats numériques, nous avons regroupé les chiffres en plusieurs classes :

- Pour les plaquettes, nous avons effectué les divisions suivantes :

> 150 000/mm3
100 000 à 150 000/mm3
50 000 à 100 000/mm3
20 000 à 50 000/mm3
< 20 000/mm3

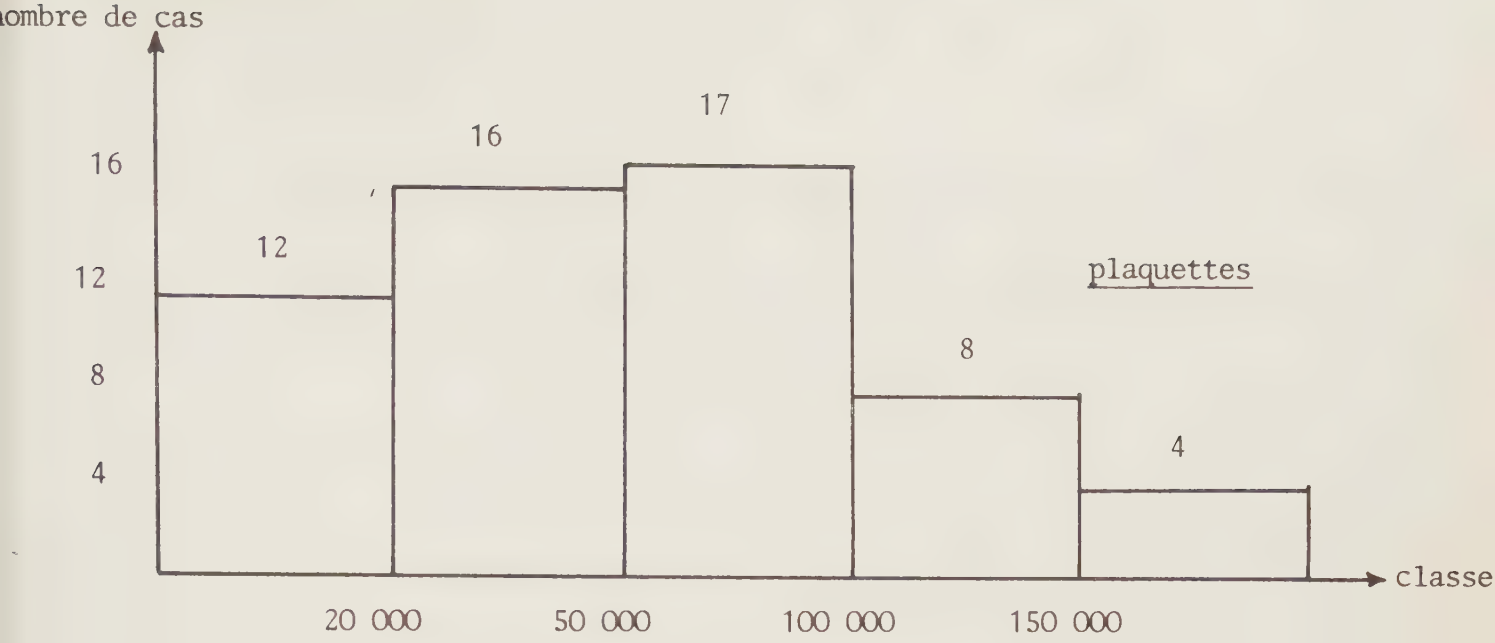
- Pour le facteur V, nous avons trois groupes :

> 50 %
30 - 50 %
< 30 %

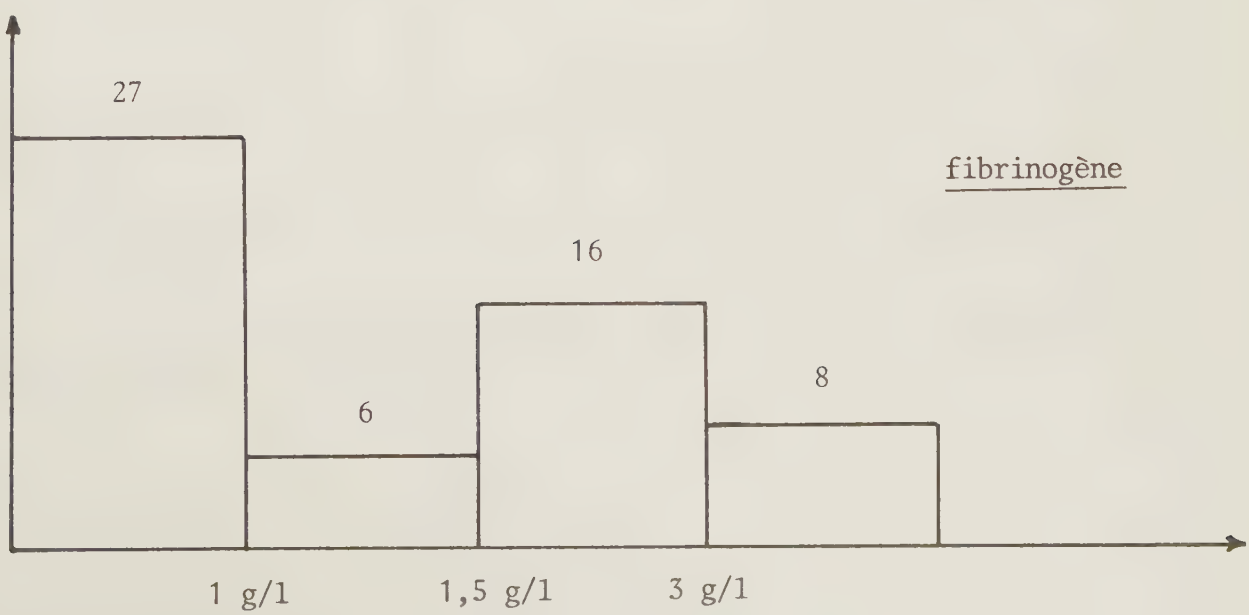
- Pour le fibrinogène, enfin, 4 groupes :

> 3 g/l
1,5 g/l - 3 g/l
1 g/l - 1,5 g/l
< 1 g/l

Les résultats sont donnés sur les diagrammes suivants.


nombre de cas
16
12
8
4
12
16
17
8
4
plaquettes
classe
20 000
50 000
100 000
150 000

42
14
1
facteur V
30 %
50 %


27
6
16
8
fibrinogène
1 g/l
1,5 g/l
3 g/l

- Relation entre le taux des plaquettes et l'infection :

Lorsque nous avons observé les chiffres de plaquettes de nos malades, nous les avons répartis en 5 groupes :

> 150 000
100 000 à 150 000
50 000 à 100 000
20 000 à 50 000
< 20 000

Le premier groupe comporte 12 cas.

Parmi ceux-ci, un seul n'était pas infecté (maladie métabolique), et on retrouvait 8 septicémies.

Le second groupe rassemble 16 cas.

Là encore, 1 seul n'était pas infecté, et chez les autres, il y avait 9 septicémies.

Le troisième groupe comporte 17 cas, dont 5 enfants non infectés, et 6 septicémies.

Dans le quatrième groupe, on retrouve 1 seule septicémie, et 2 enfants non infectés (8 cas)

Dans le dernier groupe (> 150 000/mm3) les 4 enfants qui s'y trouvent n'étaient pas infectés.

- Relation entre les trois éléments, critères biologiques de la C.I.V.D.

Nous avons dit au début de ce travail, que 23 des 57 enfants avaient les trois critères associés.

- Corrélation entre les divers critères biologiques

1) - Critères de sélection et P.D.F.

23 des 57 malades associaient les 3 critères biologiques choisis.

Si l'on rapproche de ces critères les dosages de P.D.F., on voit que sur les 19 dosages positifs, 10 l'ont été chez des sujets rassemblant seulement 2 des 3 critères.

Les 6 résultats négatifs l'ont été chez 2 malades présentant les 3 critères, et chez 4 malades en présentant 2 seulement.

2) - Corrélation entre le taux de fibrinogène et de facteur V

Pour les résultats concernant les critères biologiques de sélection, nous avons réparti nos sujets en groupes.

En ce qui concerne le facteur V, 42 des 57 malades se trouvaient dans le groupe le plus bas (< 30 %).

Pour le dosage du fibrinogène, 27 malades se trouvaient dans le dernier groupe (< 1 g/l).

En rapprochant ces 2 éléments, on voit que 21 sujets se trouvent à la fois dans ces deux groupes.

Nous n'en avons pas rapproché le chiffre des plaquettes, celui-ci semblant plus directement en rapport avec l'infection.

En dehors des éléments "critères", nous avons étudié d'autres éléments biologiques.

1) - les facteurs du "complexe prothrombique"

Nous n'avons pas relevé séparément les taux de ces facteurs, mais établi la moyenne $\frac{(\% II + \%VII + X)}{2}$

Là aussi, nous avons séparé plusieurs groupes :

> 40 %
20 % à 40 %
et <20 %

9 enfants avaient un taux > à 40 % (dont 4 âgés de plus de 8 jours)

23 enfants entre 20 et 40 % (dont 7 âgés de plus de 8 jours)

et 25 enfants, moins de 20 % (dont 7 âgés de plus de 8 jours).

2) - la recherche et le dosage des produits de dégradation de la fibrine

Cette recherche a été effectuée chez 25 enfants sur les 57.

Parmi les 25 dosages rapportés, 15 ont été effectués à partir de micro prélèvements de sang capillaire.

Les résultats observés sont assez variables :

6 recherches ont été négatives

5 dosages ont été > 100 µg/ml

14 se sont révélés inférieurs à < 50 µg/ml

Il est à noter qu'en ce qui concerne les dosages en micro méthode, la quantité la plus faible à être décelée, a été de 8 µg/ml, cette quantité variant selon la sensibilité des différents lots de globules rouges.

3) - le dosage du plasminogène :

Selon la technique décrite précédemment, ce dosage a été effectué dans 8 cas.

Les résultats se situent entre 7 % et 20 %

4) - le temps de lyse des englobulines :

Ce test n'est pas encore effectué sur prélèvements capillaires.

Il n'a pu donc être effectué qu'à partir de prélèvements au cathéter, et dans de très rares cas, étant donné les quantités de plasma nécessaires.

Nous n'avons, dans les cas compris dans cette étude, jamais observé de raccoucissement, même modéré, du temps de lyse des englobulines. (test exécuté 8 fois).

5) - étude de la polymérisation de la fibrine :

Cette partie de la coagulation est explorée par le temps de thrombine et le temps de reptilase, associés.

Là encore, ces tests ne sont pas effectués en micro-méthode.

Ils ont été pratiqués chez 14 des 57 sujets.

Dans 13 cas, les 2 tests étaient significativement allongés, quelque soit le taux de P.D.F.

Dans un cas comportant 128 µg/ml de P.D.F., le temps de thrombine était normal (25"8/21) et le temps de reptilase modérément allongé (37"4/23"4).

C.I.V.D. ET ANOMALIES DE SYNTHESE

7 enfants ont associé à leur syndrome de consommation des anomalies de synthèse protéïque.

5 de ces enfants avaient une protidémie inférieure à 40 g/l avant perfusion d'albumine.

5 de ces enfants présentaient un ictère intense. Le syndrome hémorragique, clinique et anatomique a été très important chez eux.

Le syndrome de consommation a récidivé très rapidement après exsanguino-transfusion.

Ces enfants ont été ceux chez lesquels le plus grand nombre d'exsanguino-transfusions ont été pratiqués.

Ces enfants étaient porteurs d'une maladie des I.C.M. (2), d'une hépatite syphilitique (1), d'une hépatite virale (1), d'une septicémie à pyocyanique (1), d'une leucémie aigüe chez un mongolien, d'une maladie métabolique avec acidocétose.

EVOLUTION ET TRAITEMENT

a) - Evolution

L'évolution est dans l'ensemble très grave, puisque 43 malades sur 57 sont morts soit un pourcentage de 73,5 %.

Le délai entre la découverte de la C.I.V.D. et le décès a été variable.

Là encore, nous avons réparti nos malades en classes :

décès à J_1 et J_2 après la découverte de la C.I.V.D.
J_3 à J_5
J_6 à J_{10}
J_{11} à J_{20}
J_{20}

14 décès sont survenus dans la première période
12 décès dans la seconde
7 décès dans la troisième
4 décès dans la quatrième
6 décès dans la cinquième.

Il est à souligner que 26 des 43 décès, soit plus de la moitié, sont survenus dans les 5 jours qui ont suivi la découverte de la C.I.V.D.

Sur les 43, 33 sont morts en état de C.I.V.D.

Parmi les 10 autres, 3 seulement sont décédés moins de 8 jours après la C.I.V.D.

L'évolution fatale semble être peut-être fonction de l'âge au moment de la découverte de la C.I.V.D.

En effet, parmi les 43 enfants décédés, 23 ont déclenché leur C.I.V.D. à plus de 8 jours de vie.

Par contre, sur les 14 suivants, 2 seulement étaient âgés de plus de 8 jours (J_{11} et J_{13}) au moment de la C.I.V.D.

Chez les enfants prématurés (34) 25 sont décédés.

Et parmi ceux qui avaient un âge gestationnel inférieur à 34 semaines, 11 enfants sur 13 sont morts.

Nous avons également étudié l'évolution en fonction du contexte pathologique.

Nous avions 22 cas en contexte chirurgical : 16 sont morts.

Parmi les C.I.V.D. survenues en contexte médical, soit 35 cas, il y a eu 27 décès.

Dans les facteurs favorisant la survenue de la C.I.V.D., nous avons noté l'importance de l'infection. Nous avons également recherché son importance dans l'évolution.

Nous avons trouvé 19 septicémies, sont 10 en milieu chirurgical.

Sur ces 19 enfants, 16 sont morts, 7 en milieu chirurgical.

Nous avions rencontré 5 foetopathies : ces cinq enfants sont décédés.

Parmi les 13 enfants non infectés, 8 sont morts. Sur les 5 survivants, 3 enfants étaient atteints de maladie des membranes hyalines.

b) - autopsies :

Sur les 43 décès, 30 autopsies ont pu être effectuées.

Rappelons d'abord que seulement 12 enfants n'ont pas saigné cliniquement.

8 de ces enfants sont décédés, et parmi ceux-ci, 4 autopsies ont été effectuées.

Elles ont révélé des hemorragies viscérales dans deux cas.

Sur l'ensemble des autopsies, les hemorragies sont très fréquemment retrouvées, et sont très variées.

Nous les avons répertoriées par types d'hemorragie, chaque autopsie en ayant montré plusieurs :

- appareil digestif : 5 fois
- hemorragie péritonéale : 3 fois
- hématome rétro-péritonéal : 1 fois
- surrénales : 5 fois
- reins : 2 fois
- poumons : 6 fois
- plèvre : 3 fois
- thymus : 2 fois
- hemorragie sous endocardique : 1 fois
- hémobilie : 1 fois
- hemorragies sous-cutanées 2 fois
- hemorragies intra-crâniennes et méningées : 10 fois
- hemorragies intraventriculaires : 2 fois

En plus des hemorragies, certaines autopsies ont mis en évidence l'existence de thromboses et/ou d'infarctus viscéraux :

- infarctus pulmonaire : 4 fois
- artères pulmonaires : 1 fois
- aorte : 1 fois
- artères rénales : 1 fois
- veines rénales : 3 fois
- infarctus rénal : 3 fois
- infarctus hépatique : 1 fois
- membre (artère) : 1 fois

Dans les deux cas où seule l'autopsie a pu montrer l'existence d'hemorragies, il s'agissait une fois d'hématome des surrénales avec épanchement sanglant intrapéritonéal, l'autre fois d'une hémorragie méningée.

c) - Traitement

Aucun protocole précis n'a été établi pour le traitement de ces malades recrutés dans des services différents.

Aussi, le mode thérapeutique a été décidé individuellement pour chaque malade. Les divers types de traitement utilisés ont été les suivants :

1) - exsanguino transfusion
2) - héparinothérapie précédée ou non d'exsanguino transfusion
3) - traitement transfusionnel simple
4) - traitement purement symptomatique, c'est-à-dire réanimation et antibiothérapies dans tous les cas.

1) - exsanguino transfusion :

29 malades ont subi des exsanguino trasfusion (EST)

- 18 malades ont eu 1 seule EST

- 5 en sang citraté hépariné
  (4 mg en moyenne pour 1sac)

- 13 en sang citraté non hépariné

- 4 malades ont eu 2 E.S.T.
  - 2 avec héparine
  - 2 sans héparine

- 3 malades ont eu 3 E.S.T.
  - 1 avec héparine 1 fois sur 3
  - 2 avec héparine 2 fois sur 3

- Enfin, 4 malades ont eu 5 E.S.T.
  - 1 seul sans jamais d'héparine
  - les autres avec au moins 2 fois de l'héparine

2) - Héparinothérapie :

3 malades dans notre série ont eu une héparinothérapie :

- Le premier a été hépariné pendant quelques heures seulement, après avoir subi une exsanguinotransfusion.

- Le second a été hépariné pendant 14 jours, é raison de 2 mg/kg/j, après 2 E.S.T. sans traitement héparinique, le syndrôme biologique ne s'est pas amélioré.

- Le troisième enfant a eu une héparinothérapie pendant 5 jours, à raison de 3 mg/kg/j. Celui-ci n'a pas subi d'E.S.T. avant.

Le syndrôme biologique ne s'est pas amélioré, là non plus, sans héparinothérapie.

3) - Traitement transfusionnel

Il a été très divers, et difficile à apprécier.

18 malades ont eu un traitement transfusionnel, soit par du sang total, du plasma frais, ou des culots globulaires.

La raison de ce traitement n'a généralement pas été la C.I.V.D. biologique, mais le syndrôme hémorragique, ou collapsus...

Certains malades ont été beaucoup transfusés, d'autres très peu, mais l'importance exacte est très difficile à évaluer.

Un bon nombre de malades ont eu successivement les 3 types de traitement transfusionnel précités, mais nous n'avons relevé aucune fraction coagulante, et aucun concentré plaquettaire (excepté un malade ayant reçu du PPSB avant l'apparition de la C.I.V.D.).

4) - Traitement symptomatique

C'est le traitement de la "cause" de la C.I.V.D., et du contexte pathologique, tout ce qui n'est pas transfusionnel.

9 malades ont eu ce seul traitement.

Evolution en fonction du traitement

Sur les 29 malades exsanguinés, 24 sont décédés, les 5 survivants ont été exsanguinés une seule fois.

Les trois malades héparinés sont morts.

Parmi les malades ayant eu un traitement transfusionnel ou purement symptomatique, 18 sont morts sur 27.

D I S C U S S I O N

Le syndrome de C.I.V.D. paraît extrêmement fréquent chez le nouveau-né, puisque nous avons pu en rassembler 57 cas sur une période de trois ans, dont 33 dossiers pendant la première semaine de vie, et 51 pendant le premier mois. Ces cas représentent le tiers des anomalies de l'hémostase observées dans la même population.

L'analyse de ces dossiers a fait apparaître les points suivants : pour le terrain, la fréquence remarquable d'un contexte obstétrical pathologique ; pour les symptômes d'accompagnement, l'importance de l'anoxie, de l'acidose et de l'insuffisance circulatoire. Les facteurs déclenchants apparents, quels qu'aient été les motifs de l'hospitalisation, très divers, ont paru être dans l'immense majorité des cas l'infection (un tiers de septicémies à germes Gram) et/ ou l'insuffisance respiratoire.

Le signe biologique le plus constant a été le déficit en facteur V (à moins de 50 %). La symptomatologie hémorragique nous a paru inconstante, du moins cliniquement, alors que les vérifications anatomiques ont montré la relative fréquence d'hémorragies viscérales sans expression clinique évidente.

Le pronostic d'ensemble de ce syndrôme de C.I.V.D. est extrêmement sombre dans cette série qui comporte 75 % de mortalité globale, et 84 % de mortalité pour les enfants atteints de septicémie.

Certains points de cette étude méritent discussion.

Notre population est assez particulière. L'hôpital des Enfants-Malades comporte 603 lits, mais aucun service n'est spécialisé dans la néonatologie ; 230 lits sont destinés aux nourrissons et il y a 30 lits de réanimation infantile, médicale ou chirurgicale.

Sur l'ensemble des dossiers que nous avons examinés, 82 % venaient des deux services de réanimation, et 18 % seulement de pédiatrie générale.

Il est certain que cette répartition explique en partie le contexte pathologique et la gravité de l'évolution des cas rapportés.

En ce qui concerne la limite d'âge de nos malades, nous avions choisi trois mois, de façon tout à fait arbitraire. En fait, nos résultats montrent que 89 % des cas se sont révélés dans le premier mois.

La fréquence est très grande, un peu plus importante que celle des thrombopénies isolées, et environ 5 fois plus importante que celle des carences en vitamine K.

Et pourtant, elle est encore sous-estimée. En effet, les 57 cas présentés sont seulement ceux dont les dossiers étaient suffisamment complets pour être exploités. De plus, il y a certainement eu une insuffisance d'archivage de nos dossiers entre 1971 et 1972, période correspondant aux débuts de fonctionnement de notre laboratoire.

La validité des critères de diagnostic que nous avons utilisés mérite discussion.

L'examen du sang périphérique ne montre jamais que le reflet d'un phénomène qui n'est pas accessible à l'investigation clinique, c'est-à-dire la coagulation proprement dite au sein des vaisseaux.

Cependant, nous avons certains arguments qui nous assurent de la validité de nos critères :

1) - Le choix de ces critères repose sur des données expérimentales très solides.(22)

L'injection de thrombine ou de thromboplastine tissulaire entraîne un syndrome biologique identique : une chute du taux des facteurs V, VIII et XIII, du fibrinogène, et des plaquettes, ainsi que l'apparition secondaire de produits de dégradation de la fibrine.

2) - Tous les auteurs sont d'accord sur le choix de ces critères.

3) - Les limites que nous avons imposées à ces critères sont sévères, et franchement pathologiques par référence aux chiffres connus aujourd'hui comme normaux chez le nouveau-né à terme et le prématuré.

La preuve anatomique de la coagulation intravasculaire, oblitération de microvaisseaux par des thrombi fibrinoplaquettaires n'a pu être apportée qu'une fois sur trente autopsies.

Cette observation apparemment paradoxale s'explique en fait assez bien : d'une part l'expérimentation animale a montré leur inconstance (lyse rapide in vivo) : d'autre part et surtout, la technologie (fixation) des examens histologiques dans les cas examinés de notre série n'était pas favorable à leur découverte. Par contre, la relative fréquence des thromboses des gros vaisseaux et des infarctus viscéraux macroscopiques contraste avec les déficits grossiers portant sur les facteurs de l'hémostase.

LE SYNDROME DE C.I.V.D. CHEZ LE NOUVEAU-NE

Nos observations personnelles confrontées aux données apportées par la littérature permettent de faire la synthèse de nos connaissances actuelles sur le syndrome de CI.V.D. chez le nouveau-né.

Ce syndrome apparaît très fréquent au cours des premiers jours et des toutes premières semaines de la vie.

Il occupe une place de premier plan dans la pathologie de l'hémostase à cet âge, sensiblement à égalité avec les thrombopénies néo-natales isolées dont certaines d'ailleurs ne sont peut-être que l'expression prédominante d'un syndrome de consommation avec peu de symptômes intéressant les facteurs plasmatiques de la coagulation. Il est en effet très remarquable que beaucoup si ce n'est la plupart des cas considérés comme des thrombopénies néo-natales sont observés dans le même contexte pathologique que la C.I.V.D., infections graves notamment.

En milieu hospitalier urbain, la classique maladie hémorragique du nouveau-né paraît beaucoup plus rare, en raison sans doute de la généralisation de l'administration de vitamine K à la naissance et des progrès de l'alimentation parentérale précoce.

En 1962, Aballi et de Lamerens (1) ont introduit le terme de "syndrome hémorragique secondaire du nouveau-né" pour bien montrer que les hémorragies du nouveau-né ne résultaient pas uniquement d'une carence en vitamine K.

Ce terme de "syndrome hémorragique secondaire" recouvre ce qui est maintenant dénommé coagulation intravasculaire disséminée.

Aballi et de Lamerens insistaient dès cette époque sur le contexte clinique confirmé depuis par les principaux travaux consacrés à ce syndrome.

Parmi les enfants chez lesquels survient ce syndrome, certains présentent des difficultés obstétricales.

Les anomalies de la grossesse sont variables : diabète maternel infection maternelle latente ou probable (2), toxémie gravidique (34)

Les enfants nés prématurément et les dysmatures sont particulièrement fragiles à cet égard (15). Dans notre étude, d'ailleurs, le nombre de prématurés, compte tenu de notre recrutement, est important (59 %) .

Les circonstances de l'accouchement, plus encore que celles de la grossesse, sont importantes : éclampsie (2), hématome rétroplacentaire (36), accouchement par le siège (retrouvé 7 fois dans notre étude), circulaire du cordon ; ces circonstances entraînant une souffrance foetale per-natale, et nécessitant des manoeuvres de réanimation.

La pathologie propre du nouveau-né a une grande importance. Le syndrôme de C.I.V.D. est particulièrement fréquent chez les enfants atteints de détresse respiratoire sévère, idiopathique ou secondaire aux difficultés obstétricales (25) ; ainsi que chez les prématurés porteurs d'une maladie des membranes hyalines graves

Certains auteurs ont même montré que la détresse respiratoire sévère pouvait à elle seule provoquer l'apparition du syndrome de consommation (3,29.

L'infection néo-natale mérite une mention particulière.

Certains considèrent la septicémie, et particulièrement celle à germes Gram- comme la cause la plus fréquemment retrouvée dans la survenue des C.I.V.D. néo-natales (37)

L'importance de l'infection comme rôle déclenchant est variable selon les auteurs, et cela tient sans doute aux différentes populations étudiées, les auteurs ayant étudié les prématurés, ayant plutôt insisté sur la détresse respiratoire idiopathique et la maladie des membranes hyalines.

Dans notre étude, l'infection tient une très grande place.

Le tiers de nos malades ont présenté une septicémie. Les données de la littérature mentionnent la possibilité de germes gram + et gram - dans le déclenchement de la C.I.V.D. (23, 32)

Il est très intéressant de noter que dans notre étude, la totalité des septicémies étaient dues à des germes gram -

Deux tentatives d'explications peuvent être données à ce fait :

1) - Certains auteurs ont évoqué le rôle des endotoxines bactériennes dans le déclenchement du processus de coagulation intravasculaire (2, 16)

2) - La systématisation du traitement antibiotique chez les enfants entrant dans les services de réanimation est certainement en partie responsable de la sélection des germes de surinfection.

En plus des septicémies, beaucoup de nos enfants ont présenté des signes d'infection, certains avec preuve bactériologique, d'autres avec seulement une suspicion clinique. Selon la précocité de la survenue du syndrome, on peut évoquer soit la surinfection hospitalière, soit la transmission maternelle.

En dehors des infections bactériennes, les infections virales sont également mises en cause, particulièrement le cytomégalovirus, l'herpès et la rubéole.(18)

Sont également notées la toxoplasmose et la syphilis.

Dans l'ignorance de la physio-pathologie précise du syndrome, il est difficile, devant certains facteurs très fréquemment retrouvés, de préciser s'il s'agit de facteurs déclenchants à proprement parler, de facteurs favorisants ou de conséquences indirectes.

Tels sont l'acidose, l'hypoxie et la défaillance circulatoire.

Les manifestations cliniques du syndrome sont variées, et en grande partie fonction de l'affection associée (ou déclenchante).

Les observations faites dans les centres de prématurés insistent sur la détresse respiratoire idiopathique et la maladie des membranes hyalines (2,20). Les observations faites en cliniques obstétricales concernent le nouveau-né à terme qui a souffert au moment de l'accouchement, et chez lequel la survenue du syndrome est très précoce (34)(1) contrairement à la maladie hémorragique par carence en vitamine K qui, elle survient au 3è ou au 4è jour de la vie (34).

En dehors de ces cas, les observations rapportées surviennent chez les nouveaux-nés porteurs d'affections graves : infections, malformations sévères nécessitant un traitement chirurgical précoce, maladies métaboliques. Les malades sont recrutés dans les services de réanimation, et c'est essentiellement ce type de pathologie qui domine dans notre étude.

Les manifestations cliniques propres au syndrome, c'est-à-dire les signes hémorragiques, sont d'importance variable, bien que de survenue presque constante.

Elles peuvent être très abondantes dès le début, et intéresser la peau : ecchymoses, purpura, le tractus digestif, les poumons, les méninges.

Dans d'autres cas, elles sont très discutées et il faut savoir faire attention aux petits signes, comme le saignement prolongé aux points de piqûre, les traces de sang à l'aspiration gastrique ou trachéale, l'hématurie microscopique.

Il est à noter que les signes hémorragiques extériorisés sont parfois très discrets en comparaison avec l'intensité des désordres biologiques.

Pour ces raisons, il est important de bien connaître les circonstances cliniques favorisantes, afin de rechercher systématiquement un syndrome biologique de consommation, et de mettre éventuellement en route le traitement de ce syndrome, avant que n'apparaissent des hémorragies cataclysmiques extériorisées ou viscérales.

Le diagnostic du syndrome de coagulation intravasculaire disséminée est posé sur les résultats des examens de la coagulation.

Les déficits spécifiques sont ceux portant sur les plaquettes, le facteur V et le fibrinogène, avec présence de P.D.F.

En fait, le déficit en facteur V est le plus constant ; le fibrinogène présente des taux variables, et l'importance de la thrombopénie semble en rapport avec les facteurs associés et plus précisément avec l'infection. Nos constatations sont en rapport avec les données de la littérature sur ce point. (34)

La présence de produits de dégradation de la fibrine, qu'accompagne toujours le syndrome de consommation chez l'adulte et l'enfant plus grand, est de valeur discutable chez le nouveau-né.

D'autre part, il semble que leur présence soit quasi physiologique pendant les premières heures de la vie (14). D'autre part, un certain nombre d'auteurs signale leur absence possible au cours de syndromes de consommation par ailleurs indiscutables (32).

La possible absence de P.D.F. peut être expliquée par le faible taux de plasminogène physiologique à cet âge (14), et trouvé encore plus bas dans les cas de C.I.V.D. De plus, dans quelques cas de notre étude où les examens de l'hémostase ont pu être répétés, nous avons observé que la quantité de P.D.F., très faible au moment où le diagnostic a été porté, s'est accrue dans les jours suivants.

Les facteurs du groupe de la prothrombine ne sont en principe pas des éléments spécifiques du syndrome de C.I.V.D., car leur déficit est physiologique à la naissance, un peu plus accentué encore chez les prématurés que chez les enfants nés à terme (20).

Cependant, nous avons remarqué au cours de cette étude que les facteurs de ce groupe étaient sensiblement plus bas que chez les enfants normaux, et spécialement chez les enfants de plus de 8 jours de vie, âge où ces facteurs commencent à remonter physiologiquement (20).

Le contraste entre le taux bas physiologique des facteurs de coagulation chez le nouveau-né, et sa tendance très particulière à déclencher un syndrome de coagulation intravasculaire est remarquable.

On peut l'expliquer peut-être en partie, d'après les études faites chez le foetus (14, 12), par un déficit important en inhibiteurs de la coagulation. L'habituelle présence de P.D.F. durant les premières heures de la vie évoquant le déclenchement d'une possible consommation à minima pendant l'accouchement.

Une schizocytose a été mentionnée comme très fréquente par certains auteurs, mais nous ne l'avons jamais observée au cours de notre étude. (2, 32).

Le pronostic est généralement très sombre à 75 % de décès dans nos observations ; le même résultat a été donné dans une étude faite dans le service du Professeur Huault à Saint-Vincent-de-Paul en 1971.

La gravité est essentiellement fonction de la maladie causale. Le taux de mortalité est nettement plus élevé dans les septicémies (84 %) et dans les foetopathies (100 % dans notre étude).

Par contre, les enfants qui ont présenté un syndrome de C.I.V.D. très précoce, et donc probablement en relation avec des difficultés passagères au moment de l'accouchement, ont eu un pronostic d'ensemble un peu moins sévère.

L'examen anatomique des enfants décédés montre pratiquement toujours des signes hémorragiques viscéraux souvent plus importants que ceux extériorisés pendant la vie, avec une remarquable importance des localisations cérébro-méningées. (34)

En ce qui concerne les lésions anatomiques spécifiques, les microthrombi vasculaires disséminés, les données de la littérature sont contradictoires.

Certains, comme Hathaway (18) les retrouvent de façon régulière, mais beaucoup d'autres ne les retrouvent pas ( ), comme nous. Il semble qu'en raison de la difficulté de leur recherche, on ne doive pas réfuter le diagnostic en leur absence. Les thromboses des gros vaisseaux et les infarctus viscéraux sont par contre beaucoup plus fréquents.

En ce qui concerne les mesures thérapeutiques, tous les auteurs sont d'accord pour considérer qu'il faut traiter en priorité les manifestations de maladie causale.

Sur le plan purement hématologique, l'héparine est théoriquement, sur des considérations logiques, le traitement de choix. En effet, si l'on considère que ce syndrome de consommation comporte la mise en circulation de thrombine ou de thromboplastine, il est logique de vouloir le traiter par une antithrombine, l'héparine.

De nombreux auteurs le préconisent, et l'ont utilisé semble-t-il avec succès (18,32,21). Ce traitement s'accompagnant d'une remontée rapide des facteurs de coagulation déficients.

Pour cette étude, l'héparinothérapie (en dehors des exsanguino transfusions avec du sang hépariné) a été très rarement utilisée. Comme nous l'avons dit au premier chapitre, il semble qu'elle l'ait été un peu plus, certains dossiers ayant été mal archivés. Cependant, il est à noter qu'elle n'a pas été utilisée depuis 1973 chez le nouveau-né dans notre secteur hospitalier.

Les observations rapportées comportant ce type de traitement se sont toutes terminées par le décès des enfants, sans qu'il y ait eu de correction des désordres biologiques. Les hémorragies retrouvées lors des autopsies ont été très importantes.

Les risques hémorragiques particulièrement importants chez le nouveau-né doivent nous rendre extrêmement prudents dans l'administration de l'héparine.

Elle est en tous cas contre indiquée s'il existe une thrombopénie inférieure à 50 000/mm3, ou une fibrinopénie inférieure à 1 g/l, et s'il existe une cause de saignement (chirugicale par exemple), ou un saignement évident.

En dehors du P.P.S.B. et des antifibrinolytiques qui sont formellement contre-indiqués, l'efficacité des thérapeutiques transfusionnelles est difficile à apprécier statistiquement.

L'exsanguino transfusion est un bon moyen en thérapeutique, non seulement par l'épuration qu'elle peut permettre, mais également parce qu'elle apporte en plus à l'enfant de l'hémoglobine adulte, plus efficace dans la correction de l'hypoxie.

Dans notre étude, malheureusement les résultats bénéfiques de ce traitement ne sont pas évidents puisque 23 des 29 enfants exsanguinés sont morts, mais il faut noter que ce traitement a été mis en route chez des enfants très gravement atteints, ce qui souligne l'importance pronostique du diagnostic et de la mise en route précoce du traitement.

Les concentrés plaquettaires sont sûrement indiqués dans les cas où la thrombopénie est inférieure à 20 000/mm3, ainsi que le traitement substitutif par plasma frais en cas d'effondrement des facteurs de la coagulation.

Il faut de toute façon se rappeler qu'on doit traiter surtout la maladie causale, sur le plan symptomatique par la lutte contre l'acidose, l'hypoxie et l'hypothermie, aussi bien sur le plan étiologique, en particulier par les antibiotiques.

CONCLUSIONS

L'analyse du fichier du laboratoire central d'hématologie du Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades a permis de rassembler 57 cas exploitables de syndrôme de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) observés chez des enfants de moins de trois mois pendant une période de trois ans.

Les critères de sélection ont été l'association d'au moins deux des trois symptômes suivants : plaquettes $< 100.000 /mm^3$; fibrinogène $\leqslant 1,50$ g/l; facteur V $\leqslant 50\%$. L'expérience de l'hémostase du nouveau-né nous a montré qu'il s'agissait de chiffres significativement anormaux à cet âge de la vie, quelque soit l'âge gestationnel. Sur les 57 cas retenus, 20 fois les trois symptômes étaient associés et 37 fois deux seulement.

Cette analyse a montré l'importance de la place occupée par le syndrôme de CIVD dans la pathologie de l'hémostase du nouveau-né : il représente en effet 40 % des observations d'anomalies de l'hémostase portant sur la même population.

Les 57 cas ont été observés 11 fois au cours des deux premiers jours de vie, 22 fois dans la fin de la première semaine (soit 33 cas au total de J1 à J8); 18 fois au cours des 3 semaines suivantes (soit 51 cas pour le premier mois); 6 fois de 1 à 3 mois.

L'étude du contexte clinique a permis de répartir les 57 malades en 35 cas observés en milieu médical et 22 en milieu chirurgical (accidents pré ou post-opératoires), dans des circonstances extrêmement diverses. L'élément le plus frappant est la fréquence de l'infection, quelqu'ait été le motif de l'hospitalisation : 19 cas de septicémies à germes Gram négatif, 5 cas de foetopathies infectieuses, 9 cas d'infections disséminées sans hémoculture positive, 10 cas de syndrôme clinique d'"infection néonatale" sans preuve bactériologique.

L'étude du contexte obstétrical a montré l'importance de celui-ci par la fréquence d'anomalies d'ailleurs parfois associées : 24 grossesses pathologiques dont 9 ruptures prématurées de la poche des eaux, 15 accouchements difficiles, 33 prématurités (moins de 38 semaines) et 8 dysmaturités évidentes.

L'existence de facteurs favorisants est très souvent retrouvée : dans 29 des 57 cas observés l'enfant avait présenté un syndrôme de détresse respiratoire à la naissance ayant nécessité des manoeuvres de réanimation. Au moment de la découverte du syndrôme de CIVD une hypoxie est notée 35 fois; une acidose métabolique décompensée 23 fois; un état de défaillance circulatoire 28 fois; une hypothermie 11 fois.

Dans près de la moitié des cas (26) il n'existait pas de symptomatologie hémorragique clinique au moment du premier examen de l'hémostase démontrant l'existence d'un syndrôme de CIVD. Souvent cependant la symptomatologie s'est ultérieurement complétée puisque seulement 12 malades n'ont jamais présenté de tendance hémorragique.

La très grande majorité des examens de l'hémostase ont été effectués sur des microprélèvements capillaires; seules de telles méthodes nous ont permis d'étudier autant de malades de cet âge et de multiplier chez eux les examens. L'abaissement du taux de facteur V a été le symptôme le plus constant (56/57, inférieur à 30% dans 42 cas), suivi par la thrombopénie (45/57, inférieure à 50.000 / mm^3 dans 28 cas) et l'hypofibrinogénémie (33/57, inférieure à 1 g/l dans 27 cas). La présence de produits de dégradation de la fibrine dans le sérum a été recherchée dans 25 cas; elle s'est montrée positive 16 fois. La signification des cas où cette recherche a été négative dépend notamment de la chronologie des prélèvements. L'existence d'un déficit portant sur les facteurs du groupe de la prothrombine nous est apparu très fréquent (moyenne inférieure à 40% dans 48 cas) quelque soit l'âge des malades. Les déficits profonds (moyenne inférieure à 20%) s'observent cependant plus fréquemment au cours de la première semaine.

Le seul problème diagnostique posé par le syndrôme biologique (outre celui, fréquent, d'une héparinémie accidentelle méconnue) est celui des déficits complexes satellites des états d'hypoprotéinémie globale. Une telle situation a été observée dans sept cas dont cinq avec insuffisance hépato-cellulaire grave.

Le pronostic d'ensemble est très sombre puisque 43 malades sur 57 sont morts. Aucune corrélation nette n'a pu être établie entre la gravité de l'évolution et le contexte clinique, l'apparition d'un syndrôme de CIVD étant toujours en soi un signe de gravité. Vingt-six sur les 42 décès sont survenus dans les cinq jours suivant la découverte des premiers signes de CIVD. Les cas où

la mortalité a été la plus importante sont les foetopathies infectieuses, les septicémies et la grande prématurité.

Trente autopsies ont pu être effectuées, qui ont très souvent montré des hémorragies cliniquement méconnues, notamment cérébroméningées, y compris chez deux malades ne présentant apparemment aucun symptôme hémorragique. Ces examens anatomiques ont également montré chez certains malades des thromboses des gros troncs veineux et/ou artériels (7 fois) et des infarctus viscéraux (poumon, reins, foie).

Il nous a paru impossible a-posteriori d'établir des corrélations entre l'évolution et le mode de traitement, celui-ci étant déterminé par la gravité de la situation. Vingt-neuf malades ont subi une exsanguino-transfusion, 18 une fois, les autres jusqu'à 5 fois consécutives, utilisant ou non du sang hépariné; 23 de ces malades sont morts. Les données recueillies n'apportent aucun renseignement objectif sur l'opportunité de l'héparinothérapie qui n'a été, dans cette série, utilisée en dehors de l'exsanguino-transfusion que dans trois cas. La fréquence de la découverte d'hémorragies viscérales à l'autopsie de ces malades suggère de ne faire appel à la thérapeutique anticoagulante qu'avec la plus grande circonspection.

Professeur J.-P. SOULIER
Directeur du Centre National
de Transfusion Sanguine

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABALLI A.J. and DE LAMERENS S. - Coagulation changes in the neonatal period and in early infancy. - Pediat. Clin. North Am., 9 : 785, 1962

2 - ABILDGAARD C.F. - Recognition and treatement of intravascular coagulation. - J. Pediat., 74 : 163-176, 1969

3 - ALSTATT L., DENNIS L., SUNDELL H., MALAN A., HARRISSON V. HEDVALL G., EICHELBERGER J., FOGEL.B., STAHLMAN M. - Disseminated intravascular coagulation and hyaline membrane disease in the newborn. - Biol. Neonat.,19 : 227, 1971

4 - BLEYER A., HAKAMI N., and SHEPARD H. - The development of hemostasis in the human foetus and newborn infant. - J. Pediat., 79 : 838, 1971

5 - BOYD J.F. - Disseminated fibrin thromboembolism among neonates dying within 48 hours of birth. - Arch. Dis. Childh., 42 : 401, 1967

6 - CAEN

7 - CHADD M.A., GRAY O.P. - Hypothermia and coagulation defects in the newborn. - Arch. Dis. Childh., 47 : 819, 1972

8 - CHESSELS J.M. and WIGGLESWORTH J.S. - Coagulation studies in severe birth asphyxia. - Arch. Dis. Childh., 46 : 253,1971

9 - CLAUSS A. - Gerinnungsphysiologishe schnell methodezum bestimmung des fibrinogenes. - Acta Haemat., 17 : 237, 1957

10 - CORRIGAN J., JORDAN C. - Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. - New Engl. J. Med., 283 : 778, 1970

11 - DESBUQUOIS G., LEROUX M.E., LAUGIER J., ROLLAND J.C., ROSSIGNOL C., BREMOND J.L. and LEROY J. - Problèmes de diagnostic et de traitement des syndromes de défibrination chez le nouveau-né. - Arch. Franç. Pediat., 17 : 797, 1970

12 - DAUTZENBERG. M.D. - Contribution à la connaissance du système hémostatique du foetus humain. Thèse médecine - Paris 70 p - 1974.

13 - EDSON J.R., BLAESE. R.M., WHITE J.G., KRIVIT. - Defibrination syndrome in an infant born after abruptio placentae - J.Pediatrics., 72 : 342, 1968

14 - EKELUND H., HEDNER V., NILSSON I.M. - Fibrinolysis in newborns - Acta.Paediat.Scand., 59 : 33-43, 1970.

15 - EKERT H. - Coagulation abnormalities in generalised herpes - Simplex infection of newborn - Lancet., 2 : 7676, 775-776, 1970.

16 - HARDAWAY R.M. - Shock and disseminated intravasular coagulation in : Diffuse intravascular clotting - Thromb.Diath.Haemorrh., suppl., 20, 121, 1966

17 - HATHAWAY W.E. - Care of the critically ill child : the problem of disseminated intravascular coagulation - Pediatrics., 46 : 5, 767, 1970.

18 - HATHAWAY W., MULL M., PECHET G. - Disseminated intravascular coagulation in the newborn - Pediatrics., 43 : 233-240, 1969

19 - HURLET A., and JOSSO F. - Etude analytique de la coagulation sur micro prélèvements de sang capillaire. - Path.Biol., 20 : 165, 1972.

20 - HURLET A., JOSSO F., ZAMET P., MONSET-COUCHARD M., MINKOWSKI A. - Evolution of blood clotting factor levels in premature infants during the first 10 days of life - Ped.Res., 7 : 638 - 644, 1973.

21 - JOLY C., LEJEUNE C., BEAUFILS F., ALAIN J., GALLET J.P., AUSSANAIRE M. - Maladie des membranes hyalines, septicémie à Klebsielle, coagulopathie de consommation. Guerison. - Nouv.Press.Med., 2 : 43, 2867-2869, 1973.

22 - JOSSO F., DOSNE A.M. - Les syndromes de défibrination experimentaux. - Nouv.Rev.Franç.Hemat., 8 : 1, 35-44, 1968.

23 - KARPATKIN M. - Diagnosis and management of Disseminated intravascular coagulation - Pediat.Clin.N.A.., 18 : 23, 1971.

24 - LASCARI A.O., and WALLACE P.D. - Disseminated intra vascular coagulation in the newborn - Clin. Pediat., 10 : 11, 1971.

25 - LEISSRING, J.C., VOLICKY, L.N. - Disseminated intravascular coagulation in a neonate - An.J.Dis.Child., 115 : 100-106, 1968.

26 - McKAY D.G., MARGARETTEN W. - Disseminated intravascular coagulation in virus diseases - Arch.Intern.Med., 120 : 152, 1967

27 - MARGOLIS, C.Z., OYZALESI, M.M., SCHWARTZ, A.D. - Disseminated intravascular coagulation in the respiratory distress syndrome - Amer.J.Dis.Child., 125 : 324-326, 1973.

28 - MARKARIAN M., GITHENS, J.H., ROSENBLUT E., FERNANDEZ F., JACKSON, J.J., BANNON A.E., LINDLEY A., LUBCHENCO; L.O., and MARTORELL R. - Hypercoagulability in premature infants with special reference to respiratory distress syndrome and hemorrhage. I. Coagulation studies - Biol.Neonat., 17 : 84 , 1971.

29 - MARKARIAN M., LUBCHENCO, L.O., ROSENBLUT, E., FERNANDEZ F., LANG, D., JACKSON, J.J., BANNON, A.E., LINDLEY, A., GITHENS, J.H., and MARTORELL, R. - Hypercoagulability in premature infants with special reference to the respiratory distress syndrome and hemorrhage. II. THe effect of heparin - Biol.Neonat., 17 : 98, 1971

30 - MERSKEY C., JOHNSON, A.J., KLEINER, G.J., WOHL; H., - Defibrination syndrome, clinical features and laboratory diagnostic - Brit.J.Haemat., 13 : 528, 1967

31 - MERSKEY, C., KLEINER, G., JOHNSON, A. -Quantitative determination of split products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment - Blood., 28 : 1-18, 1966

32 - OSKI, F.A. and NAIMAN, J.L. - Hematologic problems in the new born. in : Major problems in Clinical pediatrics., Vol. IV, Philadelphia, Saunders, 2nd edition, 1972.

34 - SAINT-MARTIN, J., HUAULT, G., JOSSO, F., JOLLU, J.B., KACHANER,J., et FERON, J.F. - Coagulopathies de consommation chez le nouveau-né - Arch.Franç.Ped., 28:17-36, 1971.

35 - SKYBERG, D., JACOBSEN, C.D. - Defibrination syndrome in a new born and tis treatment with exchange transfusion. Acta.Paediat.Scand., 58 :83-86, 1969.

36 - STARK, C., ABRAMSON, D., ERKAN, V. - Intravascular coagulation and hyaline membrane disease in the newborn. Lancet., 1 : 1180-1181, 1968

37 - WHAUN, J.M., URMSON, J., and OSKI, F.A. - One year's experiance with disseminated intravascular coagulation in a children's hospital - Program.Amer.Ped.Soc., p.6, 1971.

Vu, le Président de Thèse :
Mr. le Professeur SOULIER

Vu, le Doyen de la Faculté :
Mr, le Professeur DELBARRE

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'U.E.R. (PARIS V)
J. FREZAL